

## ESSAI PRATIQUE DU SÉRUM ANTIRABIQUE CHEZ LES MORDUS PAR LOUPS ENRAGÉS

M. BALTAZARD et M. BAHMANYAR

avec la collaboration de

M. GHODSSI, A. SABETI, C. GAJDUSEK et E. ROUZBEHI

*Institut Pasteur de l'Iran, Téhéran*

Manuscrit reçu en avril 1955

### RÉSUMÉ

Un « essai pratique » d'un sérum antirabique à haute concentration d'anticorps, essai dont l'Organisation Mondiale de la Santé avait chargé l'Institut Pasteur de l'Iran, a pu être réalisé dans des conditions exceptionnellement favorables. Vingt-neuf personnes mordues par un même loup enragé ont été réparties en séries comparables, présentant des morsures de gravité similaire, traitées les unes avec le seul vaccin classique, les autres avec sérum et vaccin.

Les résultats de cet essai confirment de la façon la plus frappante les preuves expérimentales déjà accumulées de la valeur des sérums à haute concentration d'anticorps.

Ces sérums, dont le Comité d'experts de la Rage (OMS) a récemment défini les standards de titrage, doivent sans aucun doute être systématiquement employés pour le traitement antirabique précoce immédiatement après morsure.

Le Conseil exécutif de l'Organisation Mondiale de la Santé,<sup>3</sup> lors de sa cinquième session, autorisait, sous réserve de l'accord du Comité d'experts de la Rage, « le recours à des expériences sur le terrain, effectuées sous le patronage de l'OMS et portant sur l'application d'une méthode de prophylaxie de la rage chez l'homme au moyen d'un nouveau sérum hyperimmun + vaccin ».<sup>4</sup>

Le Comité d'experts de la Rage,<sup>4</sup> lors de sa première session à Genève, du 17 au 22 avril 1950, décidait de confier cet « essai pratique » à l'Institut Pasteur de l'Iran où, dans les années précédentes un lourd pourcentage

<sup>a</sup> Le mot hyperimmun n'est en réalité pas exact, les procédés actuels d'immunisation des animaux producteurs de sérum ne différant en rien ni dans leur principe ni même dans leurs techniques de ceux utilisés antérieurement. Ce sont les moyens modernes de fractionnement et de concentration qui ont permis, en élevant considérablement le taux des anticorps, de reprendre les études sur l'application pratique d'un sérum dont personne ne contestait la valeur théorique, mais dont la préparation était pratiquement abandonnée par tous. Les méthodes récentes de titrage (test de neutralisation, potency test) parfaitement mises au point et aisément standardisées permettent d'autre part de juger avec précision de la valeur d'un sérum et d'en déterminer l'action avec une rigueur suffisante.

d'échecs du traitement classique avait été enregistré chez les mordus par loups enragés. Nous avons relaté<sup>1</sup> l'histoire de ces échecs et de ces importantes « séries » de mordus présentant des blessures d'une exceptionnelle gravité: l'essai décidé par l'OMS représentait donc l'épreuve la plus sévère à laquelle le sérum pouvait être soumis, en même temps qu'il nous aidait à tenter de remédier à une situation rendue tragique par l'échec de toutes les méthodes successivement essayées.

Le principe de cet essai consistait à répartir les blessés d'une « série » suffisamment importante, arrivée à l'Institut Pasteur après moins de 72 heures, en deux groupes présentant des morsures de gravité comparable: l'un traité par le vaccin phéniqué classique seul (groupe témoin), l'autre par une injection de sérum suivie du traitement au même vaccin. Le Comité d'experts choisissait pour cet essai le sérum préparé par Koprowski,<sup>2</sup> qui présentait une concentration élevée en anticorps et, appliqué au hamster et au cobaye, avait déjà donné des résultats encourageants.

Pendant, au cours des années suivantes, le hasard voulait qu'aucune « série » de mordus par loups, suffisante pour permettre cet essai, ne se présentât à l'Institut Pasteur de l'Iran, et à la deuxième réunion du Comité d'experts de la Rage<sup>5</sup> à Rome, du 14 au 19 septembre 1953, nous ne pouvions apporter que des résultats fragmentaires. Bien que ces résultats fussent extrêmement encourageants, puisque aucun mordu par loup traité par le sérum n'était mort pendant ces trois ans et demi, alors que la moyenne des décès parmi les mordus traités par vaccin seul restait sensiblement la même qu'auparavant, nous décidions de ne pas en faire état et de continuer d'attendre l'occasion favorable à un essai décisif.

\* \* \*

Cette occasion se présentait l'année suivante, dans les conditions les meilleures qui pouvaient se trouver réunies.

Dans la nuit du 21 au 22 août 1954, vers 1 heure du matin, un loup de grande taille pénétrait sur le territoire du village endormi de Sahané, sur la route internationale de Téhéran à Bagdad et Damas, à mi-chemin des villes de Hamadan et Kermanshah. Le village même est situé à 300 m au nord de la route qui suit à ce moment une vallée de 2 km de largeur environ, entre des montagnes escarpées et sauvages. La partie du village sur la route comprend seulement quelques *ghavehkhanehs* (auberges), le poste d'essence, l'hôpital, la gendarmerie et quelques maisons ou boutiques. Une circulation importante continue de nuit comme de jour sur la route parcourue par de nombreux camions et autobus: cinquante passages environ dans la nuit à toutes heures. Sahané, à cause de son poste d'essence, de sa situation à mi-route et de ses *ghavehkhanehs* accueillants est un gîte d'étape assez fréquenté, et cette nuit-là une dizaine de camions et d'autobus y étaient arrêtés dont les chauffeurs et les passagers dormaient soit à

l'intérieur des *ghavehkhanehs* soit à l'extérieur à cause de la chaleur. Certains de ces *ghavehkhanehs* restent violemment éclairés à l'intérieur comme à l'extérieur, particulièrement ceux qui sont groupés sur la place autour du poste d'essence (lui-même éclairé); par contre ceux qui se trouvent à l'entrée ouest de Sahané ne sont pas éclairés.

Le loup, venant de la montagne abordait Sahané par le nord-est par les vergers et vignes, où ne se trouve aucune habitation, mais où, à cette époque, dorment des gardiens chargés de surveiller les fruits. Allant d'un verger à l'autre vers le sud-ouest, sautant les murs de terre bas ou les haies d'épines, la bête attaquait successivement 13 personnes, la plupart couchées, ce qui explique le nombre des morsures à la tête. Quelques-unes, réveillées, se battent avec le loup. Le sujet A2 réveillé en sursaut par l'attaque de la bête est blessé au crâne; cinq minutes plus tard il est de nouveau attaqué.

Cette attaque dans les vergers et vignes dure plus de deux heures, de tous côtés les gens crient et allument des lanternes et la battue s'organise. Mais pendant ce temps le loup a pénétré dans le village même: il attaque au centre du village un mendiant aveugle qui dormait dans la rue (A5), pénètre dans le bazar et y attaque E2 à l'intérieur d'une maison dont la porte était restée ouverte; de là il saute dans une cour, puis sur les terrasses des maisons (qui sont fort basses) où il attaque une vieille femme (C4). Puis il disparaît et son itinéraire devient mal déterminé: il est impossible de savoir s'il est d'abord allé vers l'est où trois personnes sont attaquées (C3, 27 et C5), ou vers l'ouest. Il est à la fin de la nuit sur la grande route elle-même, à l'ouest de Sahané dans la partie non éclairée où sont arrêtés, en face des *ghavehkhanehs* éteints, autobus et camions; après avoir mordu trois voyageurs (A3, E1, E5) et un chauffeur (A1), il se bat avec un chien,<sup>a</sup> puis attaque dans sa boutique le marchand de fruits B4. Il quitte la route et passe derrière les maisons au sud du village où il attaque dans un jardin un voyageur (28), puis descend vers le sud, rencontre et mord un gendarme (29) qui faisait sa ronde au petit matin. A ce moment, le loup est harassé d'après les dires du gendarme et n'a presque plus la force d'attaquer; il mordra cependant encore un groupe de six vaches au pâturage,<sup>b</sup> avant d'attaquer sa dernière victime: un cheval monté par un paysan armé d'un hoyau. Cet homme sautera au bas de sa bête et n'aura pas de peine à tuer le loup en une dizaine de coups de son instrument.

Dans la panique qui a régné au village pendant les cinq heures du drame, les blessés sont arrivés les uns après les autres au petit hôpital construit par le propriétaire du village et que tient un médecin allemand: le Dr Hartman. Celui-ci panse les blessés et alerte les autorités. Le Maire (*Chahrdar*), M. Teïmourian, et le commandant de la gendarmerie,

<sup>a</sup> Ce chien sera abattu sur l'ordre du Maire dans les jours suivants, en même temps que la plupart des chiens du village.

<sup>b</sup> De ces six vaches, trois ont été sûrement mordues, trois non. Les trois mordues mourront de rage et les trois autres seront abattues par les paysans.

M. Dinpejouhi, obtiennent de Kermanshah un camion et grâce à ces trois personnes, dès 11 heures du matin le 22 août, c'est-à-dire quelques heures seulement après le drame, les mordus quittent Sahané pour Téhéran.

Le camion franchit les 500 km de route difficile du parcours en moins de 24 heures et arrive à l'Institut Pasteur à 10 heures du matin le 23 août, soit moins de 32 heures après la morsure pour le premier des blessés et moins de 28 heures pour le dernier.

La tête du loup a été prélevée et envoyée en même temps, elle est dans un état de fraîcheur parfaite.<sup>a</sup>

Sur les 29 personnes mordues, 27 seulement sont arrivées avec le camion (les deux autres viendront par leurs propres moyens quelques jours plus tard). De ces 27 personnes, 17 portent des blessures à la tête: blessures très graves pour 14 d'entre elles (accompagnées ou non de blessures aux membres ou au tronc); un garçon de six ans environ a le crâne défoncé sur plus de 10 cm par les dents du loup et présente des lésions méningées avec convulsions.

Seize de ces blessés du crâne sont répartis en trois séries comprenant chacune des types de morsure de gravité similaire en nombre comparable soit:

Série A, qui recevra deux sérums+vaccin <sup>b</sup> . . . . .	5 blessés
Série B, qui recevra un seul sérum+vaccin . . . . .	6 blessés
Série C, qui recevra le vaccin seul . . . . .	5 blessés

Le dix-septième, le jeune garçon, est mis hors série avec le N° 27 et transporté à l'hôpital où il recevra un traitement spécial: pénicilline à cause de l'infection méningée, inoculations répétées de sérum (toutes les 48 heures) et vaccin.

Les mordus aux membres ou au tronc (moins intéressants puisque normalement la mortalité avec vaccin seul est chez cette catégorie extrêmement faible) et comprenant d'ailleurs des blessés très légers, sont répartis en deux séries inégales:

Série D, qui recevra un sérum+vaccin . . . . .	4 blessés
Série E, qui recevra le vaccin seul . . . . .	6 blessés

La description détaillée des morsures et le schéma du traitement sont donnés au tableau I.

Tous les blessés, sans exception, sont volontaires pour subir des saignées répétées, qui permettront de suivre l'évolution des anticorps dans leur sérum, par des tests de neutralisation ultérieurs. Aussi, dès leur arrivée, le 23 août, au fur et à mesure qu'ils sont identifiés, inscrits sur fiche et pansés, la première saignée est-elle pratiquée, puis, immédiatement après,

<sup>a</sup> Virus isolé. Voir Annexe 1, page 769.

<sup>b</sup> La répétition de l'injection de sérum (au 5<sup>e</sup> jour) pour cette série a été décidée par nous d'après les premiers résultats d'un large essai sur sujets humains normaux. Le résultat de cet essai sera publié prochainement dans le *Bulletin*.

TABLEAU I. DESCRIPTION DES MORSURES ET TRAITEMENT ANTIRABIQUE

Cas	Age	Description des morsures	Traitement
A1	28 ans	12 morsures (tête et corps). Lèvres et menton déchirés profondément. Morsures profondes aux doigts de la main gauche et aux bras.	Commencé 29 heures après morsure. Vaccin pendant 21 jours + 50 ml de sérum le 1 <sup>er</sup> jour et 50 ml le 5 <sup>e</sup> jour.
A2	34 ans	7 morsures (tête et corps). 2 déchirures jusqu'à l'os régions pariétales droite et gauche et frontale, de 14 cm et 8 cm de longueur. 5 morsures profondes à la main droite et au bras gauche.	Commencé 32 h. après morsure. Vaccin pendant 21 jours + 40 ml de sérum le 1 <sup>er</sup> jour et 40 ml le 5 <sup>e</sup> jour.
A3	50 ans	1 morsure (tête): pénétrante, punctiforme, au front.	Commencé 30 h. après morsure. Vaccin pendant 21 jours + 40 ml de sérum le 1 <sup>er</sup> jour et 40 ml le 5 <sup>e</sup> jour.
A4	30 ans	2 morsures (tête): déchirures jusqu'à l'os de la région pariétale gauche, de 8 cm et 9 cm de longueur.	Commencé 32 h. après morsure. Vaccin pendant 21 jours + 40 ml de sérum le 1 <sup>er</sup> jour et 40 ml le 5 <sup>e</sup> jour.
A5	30 ans	5 morsures (tête): 3 déchirures jusqu'à l'os — frontale, sourcilière et nasale, 2 pariétales, moins profondes.	Commencé 31 h. après morsure. Vaccin pendant 21 jours + 40 ml de sérum le 1 <sup>er</sup> jour et 40 ml le 5 <sup>e</sup> jour.
B1	22 ans	13 morsures (tête et corps). 5 morsures tête : 2 légères au sommet du crâne, 1 légère au front et à l'arcade sourcilière droite, 2 profondes à la joue droite. 8 morsures aux mains et aux bras, légères ou profondes.	Commencé 31 h. après morsure. Vaccin pendant 21 jours + 45 ml de sérum le 1 <sup>er</sup> jour.
B2	24 ans	8 morsures (tête et corps). 7 morsures tête: toutes déchirures profondes, 1 temporale droite de 6 cm, 2 pariétales droite et gauche de 6 cm et 8 cm, 2 frontales de 10 cm et 4 cm, 1 sourcilière de 4 cm, 1 nasale de 2 cm.	Commencé 30 h. (?) après morsure. Vaccin pendant 17 jours + 40 ml de sérum le 1 <sup>er</sup> jour. (Mort de rage le 22 <sup>e</sup> jour après morsure).
B3	35 ans	6 morsures (tête et corps). 2 blessures tête : une déchirure jusqu'à l'os, pariétale gauche, de 14 cm s'étendant jusqu'à l'arcade sourcilière, 1 légère au front, au-dessus du nez. 4 morsures profondes à l'avant-bras gauche et au tronc.	Commencé 32 h. après morsure. Vaccin pendant 21 jours + 50 ml de sérum le 1 <sup>er</sup> jour.
B4	30 ans	5 morsures (tête): 2 profondes au sommet du crâne, 2 frontales profondes, 1 profonde au cou.	Commencé 29 h. après morsure. Vaccin pendant 21 jours + 40 ml de sérum le 1 <sup>er</sup> jour.
B5	40 ans	1 morsure (tête): temporale gauche, profonde.	Commencé 31 h. après morsure. Vaccin pendant 21 jours + 40 ml de sérum le 1 <sup>er</sup> jour.
B6	50 ans	5 morsures (tête): déchirures profondes de l'oreille et de la région mastoïdienne gauches.	Commencé 33 h. après morsure. Vaccin pendant 21 jours + 50 ml de sérum le 1 <sup>er</sup> jour.
C1	32 ans	4 morsures (tête): morsures frontales, déchirures jusqu'à l'os.	Commencé 31 h. après morsure. Vaccin seul pendant 21 jours. (Mort de rage le 31 <sup>e</sup> jour après morsure).
C2	35 ans	1 morsure (tête): légère mais étendue, de 8 cm, à la joue gauche.	Commencé 30 h. (?) après morsure. Vaccin seul pendant 21 jours.

**TABLEAU I. DESCRIPTION DES MORSURES ET TRAITEMENT ANTIRABIQUE (fin)**

Cas	Age	Description des morsures	Traitement
C3	50 ans	5 morsures (tête): déchirures profondes de 5 à 10 cm de longueur aux deux joues et au front.	Commencé 31 h. après morsure. Vaccin seul pendant 21 jours. (Morte de rage le 32 <sup>e</sup> jour après morsure).
C4	60 ans	8 morsures (tête et corps). 6 morsures tête : toutes déchirures profondes, cuir chevelu, nez, joue gauche, angle œil gauche. 2 morsures profondes à la main et au bras droits.	Commencé 31 h. (?) après morsure. Vaccin seul pendant 21 jours. (Mort de rage le 62 <sup>e</sup> jour après morsure).
C5	50 ans	3 morsures (tête et corps). 2 morsures tête: profondes, au front et à l'arcade zygomatique droite. 1 morsure, profonde, au bras droit.	Commencé 32 h. après morsure. Vaccin seul pendant 21 jours.
D1	13 ans	3 morsures (corps): peu profondes et peu étendues, à la jambe droite.	Commencé 30 h. après morsure. Vaccin pendant 21 jours + 30 ml de sérum le 1 <sup>er</sup> jour.
D2	40 ans	1 morsure (corps): superficielle, au gros orteil du pied droit.	Commencé 31 h. après morsure. Vaccin pendant 21 jours + 50 ml de sérum le 1 <sup>er</sup> jour.
D3	19 ans	3 morsures (corps): pénétrantes, à la jambe gauche.	Commencé 32 h. après morsure. Vaccin pendant 21 jours + 40 ml de sérum le 1 <sup>er</sup> jour.
D4	27 ans	8 morsures (corps): toutes pénétrantes, 2 au pied droit, 2 au genou droit, 2 à la jambe gauche, 2 à la main droite.	Commencé 30 h. après morsure. Vaccin pendant 21 jours + 50 ml de sérum le 1 <sup>er</sup> jour.
E1	40 ans	1 morsure (corps): profonde, au pied gauche.	Commencé 29 h. après morsure. Vaccin seul pendant 21 jours.
E2	30 ans	3 morsures (corps): toutes profondes mais petites, aux mains et au thorax.	Commencé 30 h. après morsure. Vaccin seul pendant 21 jours.
E3	45 ans	8 morsures (corps): toutes profondes, à la main et au bras droits.	Commencé 30 h. après morsure. Vaccin seul pendant 21 jours.
E4	24 ans	4 morsures (corps): profondes, à la main et à la jambe droites.	Commencé 30 h. (?) après morsure. Vaccin seul pendant 21 jours.
E5	20 ans	2 morsures (corps): profondes, au pied droit.	Commencé 30 h. après morsure. Vaccin seul pendant 21 jours.
E6	35 ans	8 morsures (corps): toutes profondes, aux bras, mains et doigts.	Commencé 30 h. après morsure. Vaccin seul pendant 21 jours.
27	6 ans	Morsures multiples à la tête. Enormes déchirures du cuir chevelu, enfoncement du pariétal gauche (les dents du loup ont touché et déchiré la dure-mère). Convulsions à l'arrivée.	Commencé 31 h. (?) après morsure. Vaccin pendant 20 jours + 20 ml de sérum tous les deux jours pendant 11 jours (6x 20 ml). Traitement à la pénicilline de l'infection secondaire.
28	30 ans	3 morsures (tête): 2 profondes au cuir chevelu et 1 profonde à l'arcade sourcilière droite.	Commencé 100 h. après morsure. Vaccin pendant 21 jours + 40 ml de sérum le 1 <sup>er</sup> jour.
29	35 ans	6 morsures (corps): superficielles, à la jambe gauche, à travers les vêtements.	Commencé 7 jours après morsure. Vaccin seul pendant 21 jours.

l'injection de sérum pour les séries A, B et D (et à l'hôpital pour le jeune garçon 27) en intramusculaire profonde à la fesse, puis l'injection de vaccin seul pour les séries C et E en sous-cutanée abdominale. Les séries A, B et D recevront leur première injection de vaccin le lendemain 24 août. La seconde injection de sérum sera pratiquée 4 jours plus tard, le 27 août, sans que soit interrompue l'administration du vaccin à la série A.

Il en sera ensuite de même les jours suivants: saignée d'abord, sérum ensuite (pour les sujets qui en reçoivent), puis vaccin. A partir du 14<sup>e</sup> jour les saignées seront espacées tous les deux jours pour ne pas fatiguer les blessés et à partir du 22<sup>e</sup> jour tous les quatre jours.

Le traitement se poursuit normalement, les morsures se cicatrisent, les blessés commencent à se rassurer. Le 26 août, à 10 heures, 4 jours après la morsure, arrive un retardataire auquel est donné le numéro hors série 28; la gravité de ses blessures à la tête nous incite, bien que le délai prescrit d'efficacité du sérum soit passé (100 heures après la morsure) à lui faire immédiatement une injection de sérum (comme pour la série B), quitte à ne pas tenir compte de ce blessé dans l'expérience s'il prend la rage.

Le 29 août, avec 6 jours de retard, arrive le dernier sujet auquel est donné le numéro hors série 29 et qui, légèrement mordu à la jambe à travers les vêtements, recevra le traitement au vaccin seul.

Des 29 blessés, 24 sont de Sahané même; des 5 voyageurs, 3 sont de la ville de Kermanshah (70 km) et 2 de Doroud (150 km).

\* \* \*

Le 9 septembre, soit 18 jours après la morsure, le sujet B2, porteur de blessures très graves à la tête et qui a reçu un sérum le premier jour et 16 inoculations de vaccin, se plaint de malaise vague, anorexie et nervosité. Le lendemain, il montre une céphalée très vive, insomnie et inappétence. Le 11: spasmes, céphalée intense, agitation et début des signes d'hydrophobie.<sup>a</sup> Le 12, l'hydrophobie est intense; salivation continue, injection des conjonctives, transpiration, bradycardie, extrasystoles. Le 13, 4 jours après les premiers signes, l'agonie commence à 10 heures, l'intelligence reste lucide jusqu'au bout, le malade prononce quelques paroles et meurt à 11 heures. Autopsie à 18 heures et prélèvement des organes pour inoculations.<sup>b</sup>

\* \* \*

Depuis leur arrivée à Téhéran, tous les blessés se montrent très inquiets et impatientes de retourner dans leurs foyers, qu'ils ont quitté brutalement, abandonnant femmes, enfants et récoltes, le matin du drame. Aussi, immédiatement après la dernière injection de vaccin, 24 d'entre eux sont-ils ramenés à Sahané ou Kermanshah, dans le camion de l'Institut Pasteur.

<sup>a</sup> Prélèvement de salive, liquide céphalo-rachidien et sang pour inoculation. Voir Annexe 2, page 769.

<sup>b</sup> Virus isolé. Voir Annexe 2, page 769.

Deux d'entre nous les accompagnent et organisent, avec la collaboration du D<sup>r</sup> Hartman, la mise en surveillance des malades qui seront visités deux fois par jour et saignés tous les quatre jours jusqu'à la fin de la période d'observation. Les échantillons de sang ainsi prélevés, expédiés directement en veinules par autobus à Téhéran au plus tard six heures après la saignée, parviendront en parfait état. Des 24 blessés ramenés dans leur foyer, 22 restent ainsi en surveillance à Sahané, les deux autres ont été accompagnés à Kermanshah. Tous les deux jours, l'un d'entre nous se rend de Sahané à Kermanshah pour les visiter, et leur prélève du sang comme aux autres tous les quatre jours.

Les quatre derniers blessés ont accepté de rester en observation à l'Institut Pasteur: deux (A3 et B1) sont en effet de Doroud, trop éloigné de Sahané pour qu'ils puissent être surveillés de ce point; le troisième (A1) est un chauffeur sans domicile fixe qui aurait également échappé à l'observation; le quatrième (29) est le gendarme de Sahané arrivé en retard, dont le traitement doit être poursuivi et qui restera ensuite en permission à Téhéran.

Le 20 septembre (soit 29 jours après la morsure), lors de la visite matinale, le sujet C1 se plaint d'insomnie, de céphalée intense et d'inappétence. Le soir du même jour, le sujet C3, une vieille femme, vue bien portante le matin, accuse à son tour les mêmes symptômes. Les deux malades, présentant le lendemain matin 21 septembre le signe d'hydrophobie, sont envoyés à Kermanshah. Le premier (C1) meurt le 22 septembre à 22 heures, le second (C3) le 23 septembre à 15 heures.

L'observation des blessés et les saignées continuent à Sahané, Kermanshah et Téhéran jusqu'au 15 octobre (54 jours après la morsure) date à laquelle l'équipe de Sahané rentre à Téhéran. Nous pensons en effet alors que l'expérience est terminée, qu'il n'y aura plus de mort ni de variations possibles dans les anticorps des sérums.

Cependant les vingt mordus de Sahané restent sous la surveillance du D<sup>r</sup> Hartman, les deux de Kermanshah sous celle du médecin de l'hôpital à qui ils viennent se présenter tous les deux jours; les deux sujets de Doroud, l'homme et la femme, sont gardés à l'Institut Pasteur; le chauffeur reprend son travail mais accepte de venir régulièrement se présenter chaque fois que son itinéraire le ramènera à Téhéran; le gendarme enfin rentre à Sahané sous la surveillance du D<sup>r</sup> Hartman.

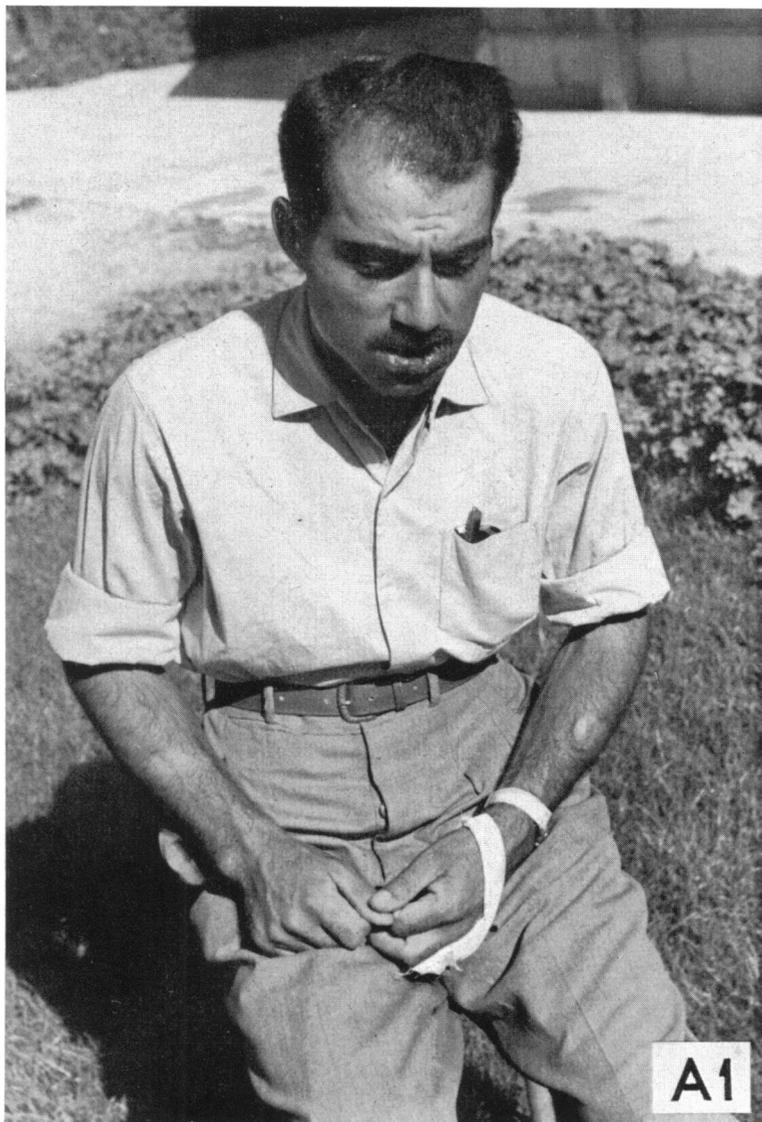
Les 26 blessés vivants restent donc en surveillance.

Le 23 octobre (62 jours après la morsure) nous recevons par télégramme de Kermanshah la nouvelle de la mort du sujet C4, tombé malade 3 jours plus tôt (59 jours après la morsure) et évacué de Sahané le même jour.

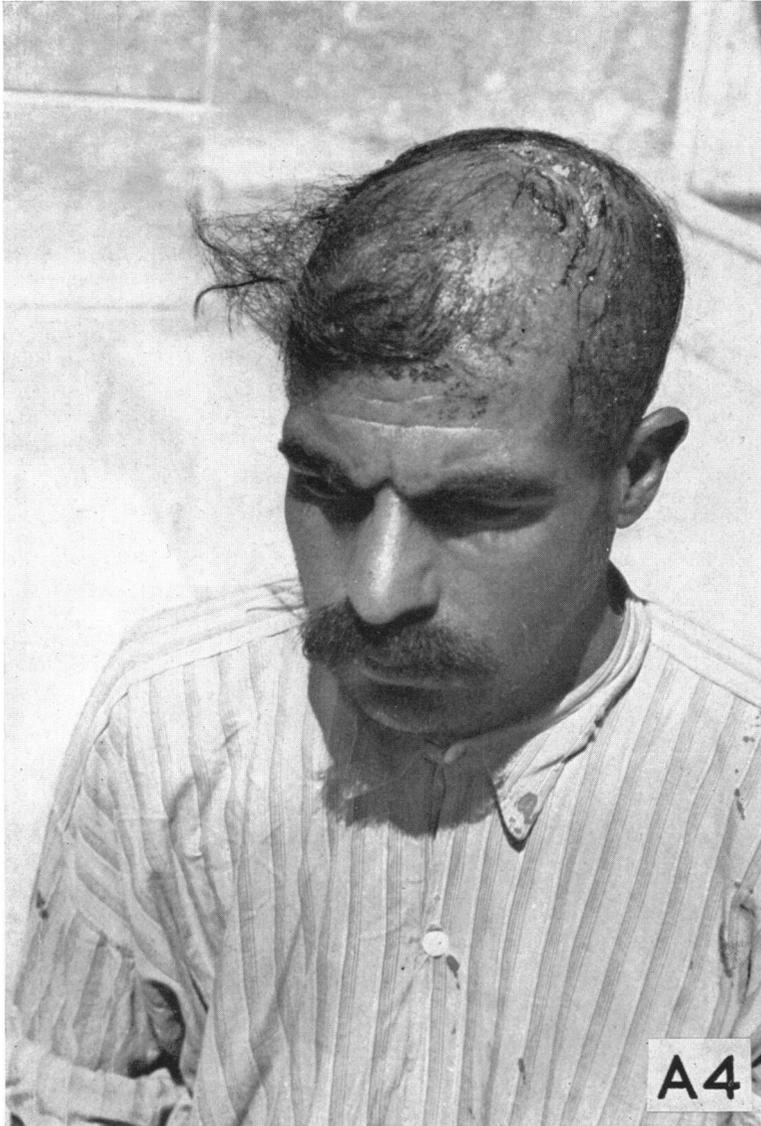
Cette mort devait être la dernière: l'observation des blessés, continuée pendant 10 mois encore (soit au total 1 an après la morsure) a montré que tous les survivants demeuraient en bonne santé.

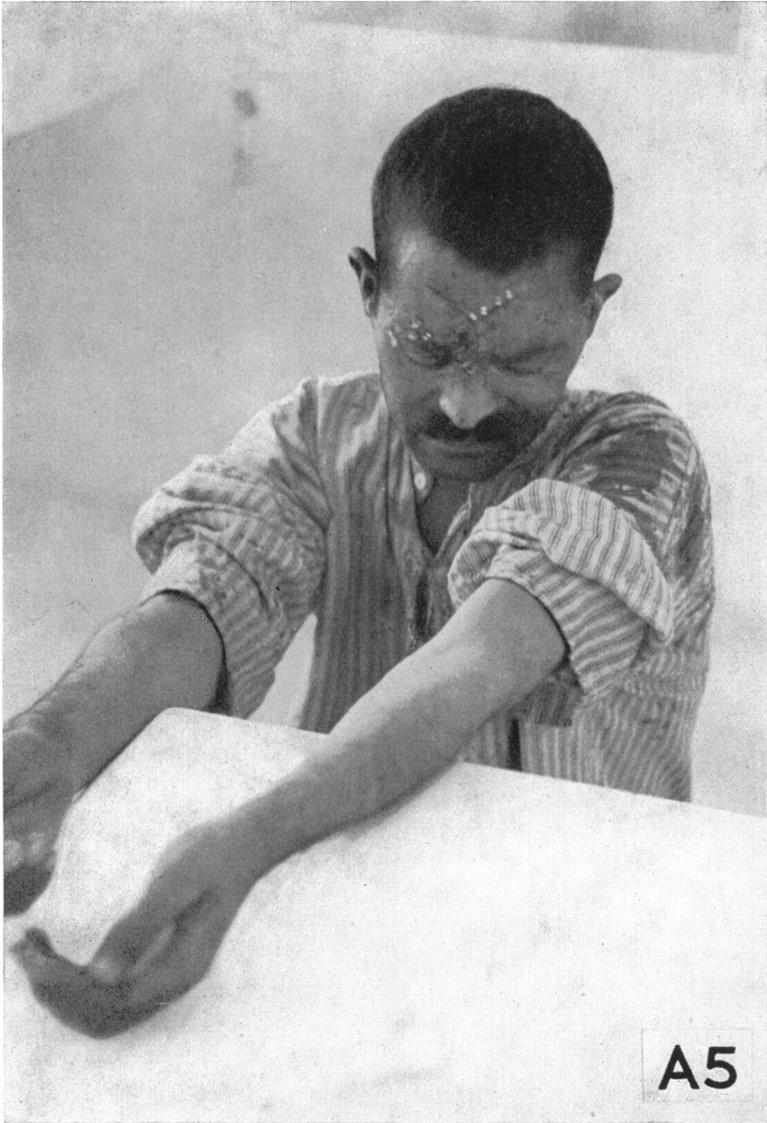
**LOCALISATION ET DEGRÉ DE GRAVITÉ DES BLESSURES CHEZ PLUSIEURS  
INDIVIDUS MORDUS PAR LE LOUP ENRAGÉ**

(Pour description des morsures et traitement voir tableau I, page 751)



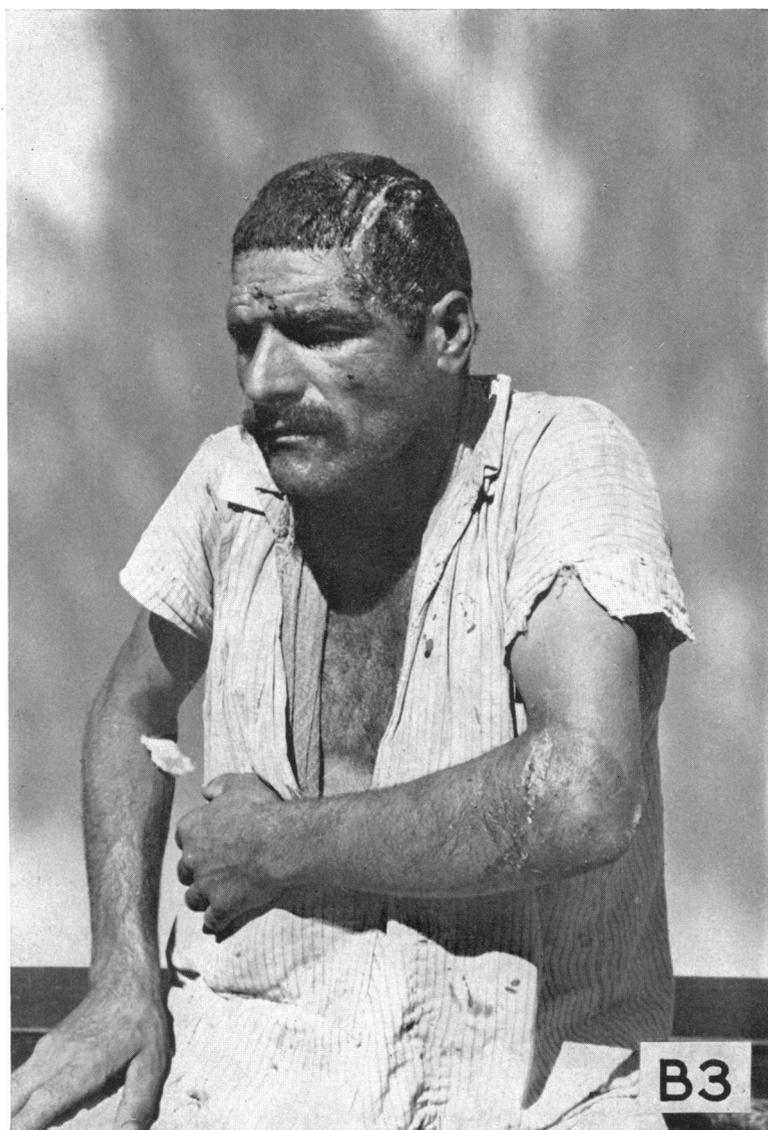


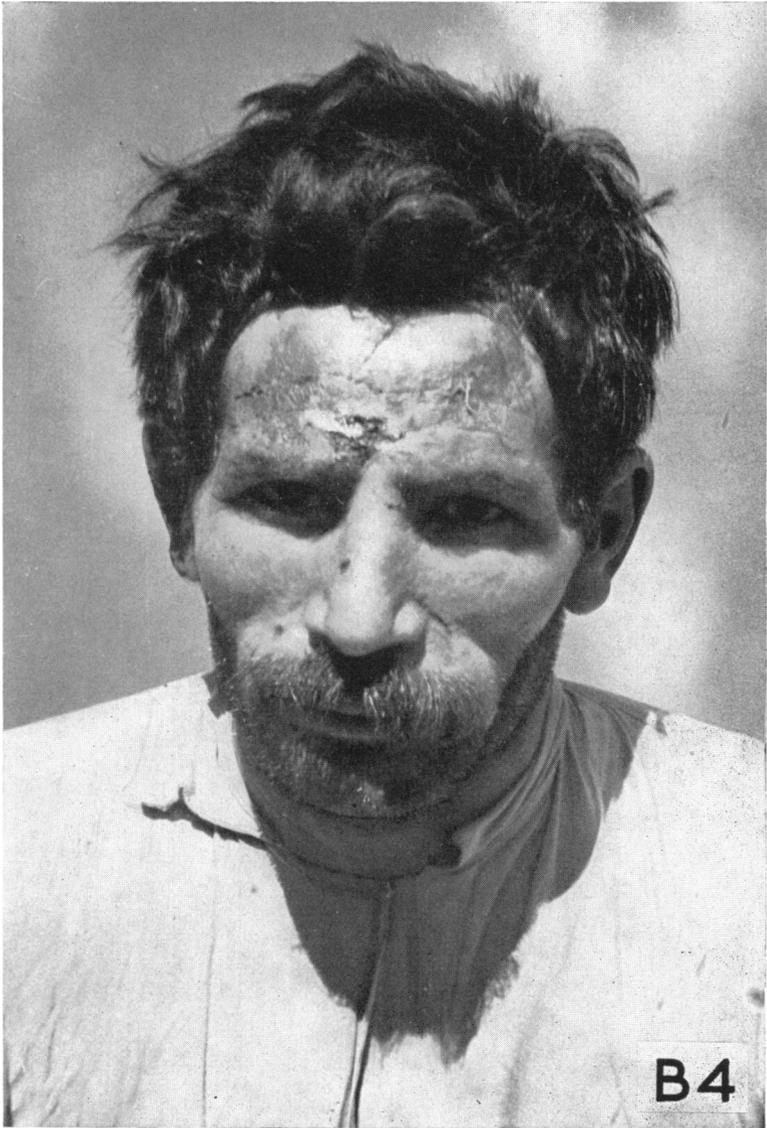






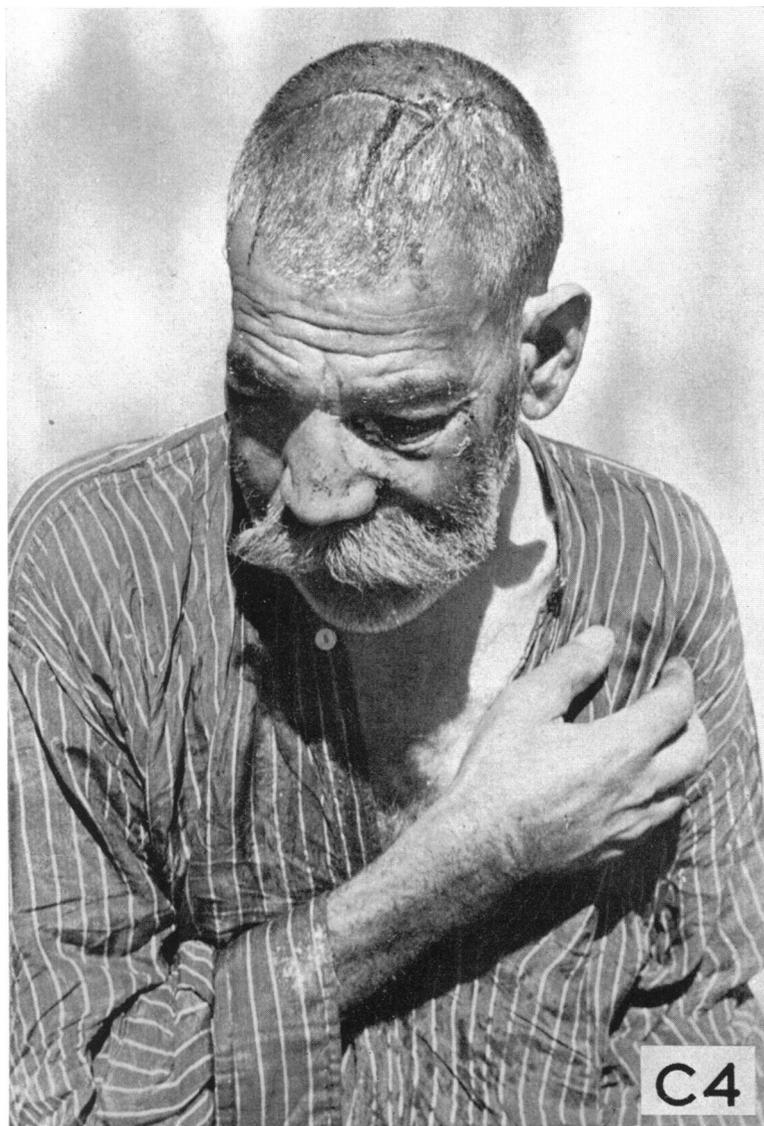














Le sang prélevé aux blessés à Téhéran a été centrifugé directement dans les veinules immédiatement après la saignée; pour le sang envoyé de Sahané, la centrifugation a été faite de 24 à 40 heures au maximum après le prélèvement. Le sérum prélevé à la pipette a été mis en flacons type pénicilline, immédiatement portés au congélateur à  $-30^{\circ}\text{C}$  et conservés ensuite sous congélation à la même température. Ces sérums ont été envoyés ensuite à l'OMS, qui les a répartis entre différents laboratoires pour recherche et titrage des anticorps.<sup>a</sup>

Le vaccin utilisé dans cette expérience était celui préparé habituellement à l'Institut Pasteur de l'Iran: vaccin phéniqué (cerveau de mouton à 5%, phéniqué à 0,6%), « inactivé » à  $37^{\circ}\text{C}$  pendant 24 heures, puis conservé à  $+4^{\circ}\text{C}$ . Dose: 5 ml par injection; durée du traitement: 21 jours.

Trois lots ont été utilisés: lot 7, préparé le 24 mai, utilisé pour tous les blessés du 23 août au 1<sup>er</sup> septembre; lot 9, préparé le 14 juin, utilisé pour tous les blessés du 2 au 8 septembre; lot 10, préparé le 14 juin, utilisé pour tous les blessés du 9 au 18 septembre.

Trois flacons témoins de chaque lot, expédiés à l'OMS pour contrôle (potency test), ont été, par accident, congelés à l'arrivée et le contrôle prévu n'a pu être pratiqué, la congélation détruisant, comme on le sait, le pouvoir antigénique du vaccin. C'est seulement en novembre, lorsque nous avons eu connaissance de ce fait, que nous avons pu pratiquer un unique titrage (test classique de Habel) sur un mélange des trois lots, conservés depuis 6 et 5 mois à  $+4^{\circ}\text{C}$ , c'est-à-dire ayant dépassé de 3 et 2 mois leur date limite d'utilisation.

Ce test a cependant montré que le vaccin possédait encore un pouvoir protecteur notable: 2,8 logs (protection contre 631  $\text{DL}_{50}$ ), ce qui permet d'estimer qu'au moment de leur utilisation ces lots devaient posséder un pouvoir protecteur élevé, comparable à celui des autres lots préparés et testés par cet Institut à la même époque (moyenne 3,5 logs).

Le sérum antirabique préparé sur le lapin, envoyé par l'OMS, portant l'étiquette « Lederle Rabbit Lab/7-1095-7A », reçu à Téhéran en janvier 1954, était conservé depuis cette date à la glacière à  $+4^{\circ}\text{C}$ . La dose utilisée a été d'environ 0,65 ml par kilogramme de poids en intramusculaire profonde à la fesse (maximum 50 ml). Trois flacons témoins ont été congelés à  $-30^{\circ}\text{C}$  et expédiés à l'OMS pour contrôle.

\* \* \*

En résumé, sur les 29 blessés, 11 blessés aux membres ou au tronc ont été répartis en deux séries, l'une avec sérum (série D = 4 mordus) et l'autre sans sérum (série E + sujet 29 = 7 mordus); pas de mortalité (voir tableau II).

<sup>a</sup> Les titrages effectués font l'objet d'un article de Habel & Koprowski (voir page 773).

TABLEAU II. RÉSULTATS DE L'ESSAI PRATIQUE

Série	Nombre de sujets	Nombre de sujets avec morsures graves	Localisation des morsures	Traitement	Mortalité
A	5	4	Tête	2 inoculations sérum + vaccin	0/5
B et sujet 28	7	7	Tête	1 inoculation sérum + vaccin	1/7
C	5	4	Tête	Vaccin seul	3/5
Sujet 27	1	1	Méninges	6 inoculations sérum + vaccin	0/1
D	4	0	Tronc et (ou) membres	1 inoculation sérum + vaccin	0/4
E et sujet 29	7	0	Tronc et (ou) membres	Vaccin seul	0/7

Les 18 blessés à la tête ont été répartis comme suit :

a) Sérum le premier jour, vaccin 21 jours : 7 personnes, soit série B, 6 blessés (tous graves) et le retardataire 28; 1 mort (B2, le plus gravement mordu de la série).

b) Sérum le premier jour, puis le 5<sup>e</sup> jour, vaccin 21 jours : série A, 5 blessés dont 4 très graves; pas de mort.

c) Sérum les 1<sup>er</sup>, 3<sup>e</sup>, 5<sup>e</sup>, 7<sup>e</sup>, 9<sup>e</sup> et 11<sup>e</sup> jours, vaccin 21 jours : cas 27, très grave; survivant.

d) Pas de sérum, vaccin 21 jours : série C, 5 blessés dont 4 graves; 3 morts (C1, C3, C4, tous trois très gravement mordus).

La mortalité chez les mordus non traités par le sérum: (3 sur 5 chez les mordus à la tête, 0 sur 4 chez les mordus aux membres et au tronc) <sup>a</sup> est donc exactement superposable à celle observée par nous depuis 15 ans à l'Institut Pasteur de l'Iran.

En opposition, chez les sujets mordus à la tête et ayant reçu une seule injection de sérum, la mortalité est tombée à 1 sur 7; elle a été nulle chez les 6 blessés graves ayant reçu deux injections de sérum. Enfin le cas le plus frappant est celui du jeune garçon qui avait été littéralement « inoculé par voie intracrânienne » et qui après six injections de sérum associées au traitement par le vaccin a résisté à l'infection.

<sup>a</sup> Dans l'étude critique que nous avons publiée,<sup>1</sup> nous montrions qu'une statistique « rectifiée », non pas selon les usages habituels, mais avec le maximum de sévérité, situait au-dessus de 40% la mortalité véritable chez les mordus à la tête, recevant le traitement classique.

### Annexe 1

#### PASSAGE DU CERVEAU DU LOUP MORDEUR

La tête a été coupée moins d'une heure après la mort et apportée par les mordus eux-mêmes à Téhéran, 29 heures plus tard le 24 août 1954. C'est celle d'un loup de très grande taille (longueur de la tête : 36 cm), âgé de plus de 5 ans (d'après l'état des molaires et des canines).<sup>a</sup>

La boîte crânienne est ouverte, le cerveau est prélevé; la corne d'Ammon enlevée pour frottis et coupes. Des prélèvements sont faits sur toutes les parties du cerveau, broyés en eau distillée (20 % de cerveau). L'émulsion est centrifugée pendant 10 minutes à 200 tours par minute; 0,03 ml sont inoculés dans le cerveau de chacune de 16 souris blanches. Une seule mourra prématurément; les 15 autres prennent la rage du 9<sup>e</sup> au 12<sup>e</sup> jour. Trois sont sacrifiées au 13<sup>e</sup> jour; les cerveaux sont broyés ensemble et inoculés dans le cerveau de 20 souris blanches et de 2 lapins. Toutes ces souris meurent de rage du 8<sup>e</sup> au 11<sup>e</sup> jour; les 2 lapins prennent la rage le 12<sup>e</sup> jour et sont sacrifiés pour prélèvement du cerveau, conservé sous congélation.

Les frottis de la corne d'Ammon du loup, colorés par la méthode de Seller, n'ont pas permis de retrouver de corps de Negri. Par contre, sur les coupes, les corps de Negri étaient nombreux.

En résumé, le virus a pu être isolé du cerveau du loup mordeur.

### Annexe 2

#### PASSAGE DE SANG, LIQUIDE CÉPHALO-RACHIDIEN ET SALIVE D'UN DES SUJETS PENDANT LA MALADIE. PASSAGE DES ORGANES APRÈS LA MORT

Le sujet B2, tombé malade le 9 septembre présente le 11 des signes de rage parfaitement nets.

On prélève, à 14 heures, sang, liquide céphalo-rachidien et salive. Le sang est défibriné et on inocule 0,03 ml dans le cerveau de chacune de 10 souris blanches; 9 souris sont également inoculées avec chacune 0,03 ml du liquide céphalo-rachidien.

Les 4 ml (environ) de salive prélevés sont dilués au 1/2 (salive trop épaisse) et après 2 heures à + 4°C sont additionnés de pénicilline et de streptomycine à concentration finale de 100 unités par ml et 1000  $\gamma$  par ml; 0,03 ml sont inoculés à chacune de 12 souris blanches.

Ce malade est agonisant le 13 septembre à 10 heures; un prélèvement de salive est recueilli. La mort survient à 11 heures; l'autopsie peut être pratiquée dans d'assez bonnes conditions (malgré les difficultés locales) à 16 heures.

On prélève des parties des organes suivants : cœur, poumons, reins, glandes surrénales, rate, foie, glandes sous-maxillaires et cerveau (écorce, partie profonde, corne d'Ammon). Les dix prélèvements sont conservés à + 4°C jusqu'au lendemain matin, puis broyés et inoculés chacun à un groupe de 4 à 8 souris blanches en intracérébrale (voir tableau III).

<sup>a</sup> Le loup du Kurdistan est *Canis lupus pallipes* Sykes 1831; détermination de X. Misonne, Institut royal des Sciences naturelles de Belgique.

TABLEAU III. ISOLEMENT ET IDENTIFICATION DU VIRUS DU SUJET B2

Passages	Inoculat	Nombre souris inoculées	Nombre de souris mortes ou sacrifiées (Jour après l'inoculation)												Nombre de souris mortes de rage			
			1	2	3	7-9	10-12	13	14	15	16	17	19	20		22		
Deuxième jour de la maladie	Sang	10																0
	Liquide céphalo- rachidien	9																0
	Salive	12			6										1			2 ?
Après la mort	Cœur	5	1															0
	Poumons	8																0
	Reins	8																0
	Rate	6																0
	Foie	7																0
	Glandes salivaires	5																0
	Surrénales	6																0
	Ecorce cérébrale	7																4
	Corne d'Ammon	4																3
	Cerveau (partie profonde)	6																6
	Salive	7		5														0
Passage de la souris corne d'Ammon: Passage M2	Cerveau souris	19																19
Passage d'une des sou- ris M2 à l'Institut Pasteur de Paris: M3	Cerveau souris M2	10																10
Passage d'une des sou- ris M3 à l'Institut Pasteur de Paris: M4	Cerveau Dilution 10 <sup>-2</sup> A. Test neutralisation Sérum immun cheval B. Témoins Sérum normal cheval	6																0
		6															6**	6

\* Sacrifiées pour passage ou conservation du virus ou envoi au Dr Lépine de l'Institut Pasteur de Paris.

\*\* Examen histologique effectué au Service des Virus, Institut Pasteur de Paris: encéphalite typique et corps de Negri très nombreux.

En résumé, au 2<sup>e</sup> jour de la maladie, 3 jours avant la mort (exactement 69 heures), le virus est absent du sang et du liquide céphalo-rachidien. Il n'est pas possible d'affirmer que le virus n'était pas présent dans la salive en quantité infinitésimale.

Cinq heures après la mort, le virus a pu être isolé des différentes parties du cerveau, mais n'a été retrouvé dans aucun des organes suivants : cœur, poumons, rate, foie, glandes sous-maxillaires, reins.<sup>a</sup>

Par contre le virus a été isolé de la glande surrénale.<sup>b</sup>

## SUMMARY

Following a resolution of the Executive Board of WHO and recommendations of the WHO Expert Committee on Rabies, the Institut Pasteur de l'Iran at Teheran was chosen in 1950 to undertake field trials on the use of a new hyperimmune serum-vaccine prophylactic measure against rabies in human beings. During the preceding years, a high case-fatality rate was seen among persons bitten by rabid wolves, the classical vaccine treatment being insufficient to prevent the development of rabies in persons bitten in the head. The trial was therefore organized by WHO to represent the severest proof to which the serum could be submitted at the same time as constituting an attempt to remedy the situation created by the failure of other methods.

From 1950 to 1954 isolated cases only were seen. These were successfully treated by the method under test, but the results were not sufficient to allow of definite conclusions.

However, the irruption in August 1954 of a rabid wolf in an Iranian village, where it bit 29 persons in a few hours, provided the opportunity for a decisive test. The bitten persons were transported at once to Teheran and treated on arrival, some 28 hours and some 32 hours after being bitten. One person arrived later and was treated 100 hours after the bite.

Eighteen persons suffered from severe head wounds. Five of these (series A) received two injections of serum with high antibody level on the first and fifth day respectively and phenolized vaccine for 21 days. Seven others (series B) received one serum injection and a 21-day course of vaccine. Five patients (series C) received only the course of vaccine. An exceptional case—a 6-year-old boy suffering from a crushed parietal bone and torn dura mater—was given six serum injections and vaccine for 21 days. Persons bitten in the limbs and trunk were divided into two series, the one being given serum and vaccine, and the other, vaccine alone.

Numerous sera were drawn at short intervals throughout the period of treatment. These were sent to WHO for transmittal to other laboratories for performance of neutralization tests.

The results were as follows: series A, no death; series B, 1 death; series C, 3 deaths. All persons bitten in the limbs and trunk survived.

The mortality rate among those receiving vaccine alone was the same as had been observed at the Institut Pasteur, Teheran, over the previous 15 years, when approximately 40% of the persons bitten in the head by rabid wolves had died and 2% of those bitten in the limbs and trunk.

However, addition of one serum injection to the vaccine treatment reduced the rate to 1 in 7, while with two serum injections there were no deaths. The most striking case

<sup>a</sup> L'un d'entre nous (C. G.), au cours d'une expérience identique avec les organes d'un enfant qui avait présenté une forme de rage tout à fait particulière (18 jours de maladie), a isolé avec Albert Sabin (Cincinnati Children Hospital) le virus des deux reins. Les autres organes, sauf le cerveau, étaient également négatifs. Cette observation n'a pas été publiée.

<sup>b</sup> La présence de virus dans les glandes surrénales de l'homme est déjà connue. Voir en particulier Johnson, H. N. (1952) *Rabies*. In: Rivers, T. M., ed. *Viral and rickettsial infections of man*, 2nd ed. Philadelphia.

is that of the 6-year-old boy mentioned above, who survived after six injections of serum and a course of vaccine despite the severity of his injuries.

In two annexes, the authors describe the technique employed in isolating the virus from the brain of the wolf, and the results of inoculation in mice of the blood, spinal fluid, saliva, and various organs of a patient.

### RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Baltazard, M. & Ghodssi, M. (1953) *Rev. Immunol. (Paris)*, **17**, 366 (Publié en anglais en 1954 dans *Bull. Wld Hlth Org.* **10**, 797)
2. Koprowski, H., Scheer, J. van der & Black, J. (1950) *Amer. J. Med.* **8**, 412
3. Organisation Mondiale de la Santé (1950) *Actes off. Org. mond. Santé*, **25**, 8
4. Organisation Mondiale de la Santé, Comité d'experts de la Rage (1950) *Org. mond. Santé : Sér. Rapp. techn.* **28**
5. Organisation Mondiale de la Santé, Comité d'experts de la Rage (1954) *Org. mond. Santé : Sér. Rapp. techn.* **82**